

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

more >>

O=C1C(=N1)C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)Y)C3=CC=C(C=C3)O

07/12/2004

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 417/1252 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****DEUTSCHES****PATENTAMT****DE 27 56 113 A 1**

11

Offenlegungsschrift 27 56 113

20

Aktenzeichen:

P 27 56 113.3

22

Anmeldetag:

16. 12. 77

43

Offenlegungstag:

21. 6. 79

50

Unionspriorität:

52 53 31

54

Bezeichnung:

**Neue 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel**

71

Anmelder:

Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

72

Erfinder:

**Trummlitz, Günter, Dipl.-Chem. Dr.; Engel, Wolfhard, Dipl.-Chem. Dr.;
Seeger, Ernst, Dipl.-Chem. Dr.; Engelhardt, Günther, Dr.;
7950 Biberach****DE 27 56 113 A 1**

2756113

Dr. Karl Thomae GmbH

Case 5/723

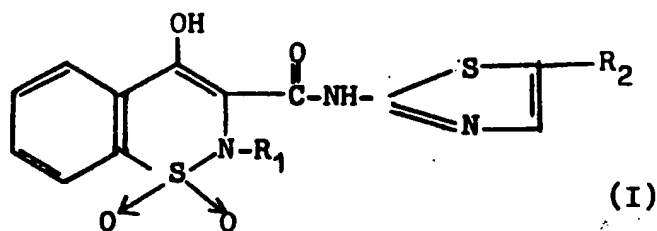
Dr.Bu/ro

Neue 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

P a t e n t a n s p r ü c h e :

=====

1. Neue 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel I,



in der

R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Äthylgruppe und R_2 eine Methyl-, Äthyl- oder n-Propylgruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

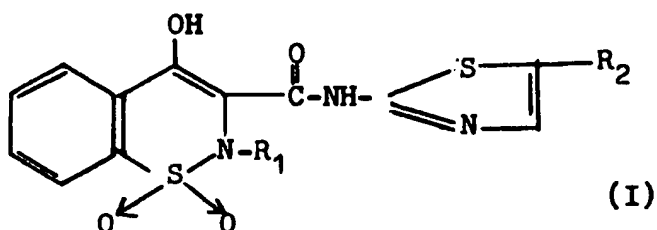
909825/0284

ORIGINAL INSPECTED

- 2 -

2756113

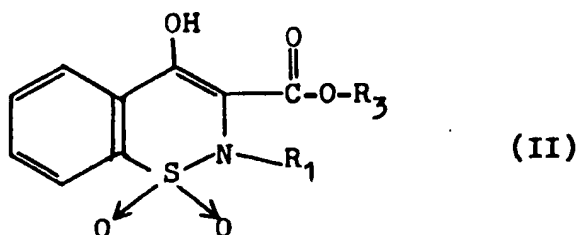
2. 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und dessen physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
3. Verfahren zur Herstellung von neuen 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel I



in der

R_1 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe und R_2 eine Methyl-, Äthyl- oder n-Propylgruppe bedeuten, und von deren Salzen mit anorganischen oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet, daß

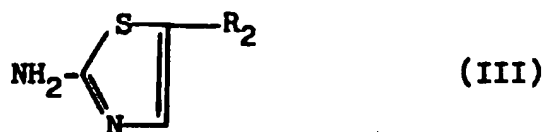
- a) ein 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxid der allgemeinen Formel II,

**909825/0284**

- 3 -

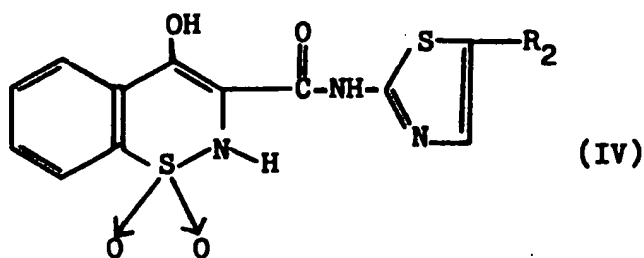
2756113

in der R_2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Aralkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest bedeuten und R_1 wie oben definiert ist, mit einem aromatischen Amin der allgemeinen Formel III,



in der R_2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel oder in einem Überschuß desamins der allgemeinen Formel III bei Temperaturen zwischen 60 und 200°C umgesetzt wird oder

- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 die Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet und R_2 wie eingangs definiert ist, ein 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid der allgemeinen Formel IV,



in der R_2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel V,

R_{11} - Hal

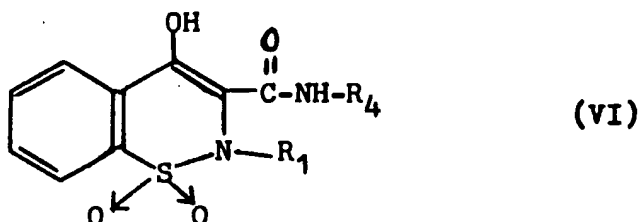
809825/0284

- 4 -

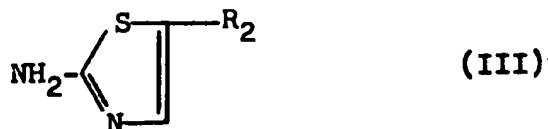
2756113

in der Hal ein Halogenatom und R_{11} eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet, in Gegenwart einer Base bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C behandelt wird, oder

- c) ein 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid der allgemeinen Formel VI,



in der R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkylrest mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Nitro-, Alkoxy- oder Alkylgruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet und R_1 wie eingangs definiert ist, mit einem aromatischen Amin der allgemeinen Formel III,



in der R_2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel oder in einem Überschuß desamins der allgemeinen Formel III bei Temperaturen zwischen 80 und 200°C umgesetzt wird und gewünschtenfalls eine nach den obigen Verfahren erhaltene Verbindung

909825/0284

- 5 -

2756113

der allgemeinen Formel I mittels einer anorganischen oder organischen Base anschließend in ihr Salz übergeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3a, dadurch gekennzeichnet, daß der entstehende Alkohol durch azeotrope Destillation entfernt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3b, dadurch gekennzeichnet, daß als Basen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, -carbonate oder -alkoholate oder tertiäre Amine in wässrigem, alkoholischem oder wässerig-alkoholischem Medium oder Alkali- oder Erdalkali-metallhydride in aprotischen organischen Lösungsmitteln verwendet werden, wobei bei Verwendung von Alkali- oder Erdalkalcarbonaten auch aliphatische Ketone als Lösungsmittel in Frage kommen.
6. Verfahren nach Anspruch 3c, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Xylol bei Siedetemperatur durchführt und katalytische Mengen von p-Toluolsulfonsäure zusetzt.
7. Verfahren nach Anspruch 3d, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung eines Enamincarbonsäurechlorids der allgemeinen Formel VII mit einem Amin der allgemeinen Formel III in Gegenwart einer tertiären organischen Base erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 3d, dadurch gekennzeichnet, daß das als Zwischenprodukt auftretende Enamincarboxamid der allgemeinen Formel VIIa mittels wässrigen oder wässerig-alkoholischen Lösungen von Halogenwasserstoffsäuren hydrolysiert wird.
9. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und übliche Träger- und/oder Zusatzstoffe.

809825/0284

- 6 -

2756113

10. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder von deren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln auf nicht-chemischen Wege.
11. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder von deren Salzen zur Behandlung entzündlicher, insbesondere rheumatischer Erkrankungen.

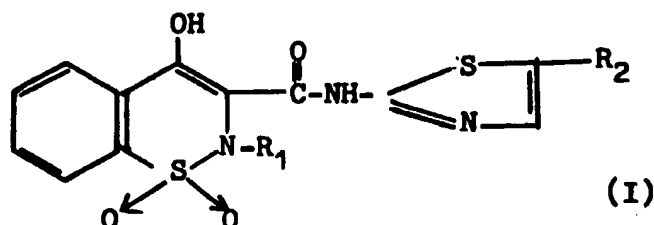
909825/0284

- 7 -

2756113

Beschreibung:

Die Erfindung betrifft neue 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel I,



ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten:

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Äthylgruppe und
R₂ eine Methyl-, Äthyl- oder n-Propylgruppe.

Die deutsche Offenlegungsschrift 1 943 265 beschreibt 3,4-Dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxide, die mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I verwandt sind. Es hat sich aber überraschenderweise herausgestellt, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch den konstitutionell am nächsten verwandten Verbindungen dieser Publikation hinsichtlich ihrer Wirkung gegen den Entzündungsschmerz und ihrer Verträglichkeit signifikant überlegen sind.

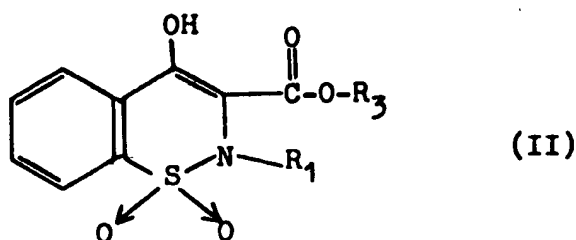
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden Verfahren erhalten:

909825/0284

- 8 -

2756113

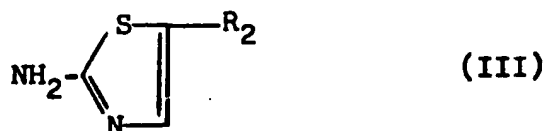
1. Sämtliche Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch Umsetzung von 4-Hydroxy-2H-benzothiazin-3-carbonsäure-ester-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel II,



in der

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Aralkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder einen Phenylrest bedeutet und in der

R₁ wie oben definiert ist, mit einem aromatischen Amin der allgemeinen Formel III,



in der

R₂ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, erhalten.

Die Reaktion der Carbonsäureester der allgemeinen Formel II mit den aromatischen Aminen der allgemeinen Formel III erfolgt in geeigneten, indifferenten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol oder Tetrahydronaphthalin, in Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid, in Äthern wie Dimethoxyäthan, Diäthylenglykoldimethyläther oder Diphenyläther oderauch direkt im überschüssigen Amin. Man arbeitet bei einer Temperatur von 60 bis 200°C. Vorzugsweise

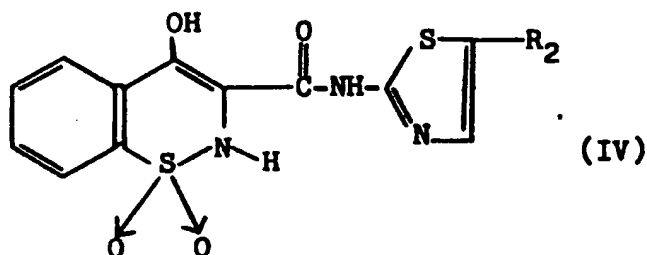
909825/0284

- 9 -

2756113

setzt man in Toluol oder Xylol bei Siedetemperatur um und entfernt den bei der Reaktion entstehenden Alkohol durch azeotrope Destillation oder durch Erhitzen unter Rückfluß beispielsweise unter Verwendung eines mit Molekularsieb beschickten Soxhlet-Extraktors. Das Produkt kristallisiert direkt aus dem Reaktionsgemisch aus oder wird bei Verwendung eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels durch Zugabe von Wasser ausgefällt.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet und in der R_2 die eingangs definierte Bedeutung hat, lassen sich auch durch Umsetzung eines 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxids der allgemeinen Formel IV,



in der

R_2 wie oben definiert ist, mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel V,



in der

Hal ein Halogenatom und

R_{11} eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet, in Gegenwart von Basen, erhalten.

809825/0284

- 10 -

2756113

Als Basen können Alkali- oder Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Bariumhydroxid oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, sowie Alkali- oder Erdalkalimetallalkoholate, beispielsweise Natrium-methylat, Kaliumäthylat, Kalium-tert.butylat oder tertiäre Amine, beispielsweise Triäthylamin eingesetzt werden, sofern man in wässrigem Medium, in alkoholischem Medium, etwa in Methanol, Äthanol, n-Propanol, iso-Propanol oder in Mischungen aus den genannten Lösungsmitteln arbeitet.

Das Alkylhalogenid, vorzugsweise ein Alkylbromid oder -jodid, wird zweckmäßig in alkoholischer Lösung direkt zu den übrigen Komponenten in das Reaktionsgemisch gegeben, wobei im Falle des Methylbromids in einer geschlossenen Apparatur gearbeitet wird. Als weitere Lösungsmittel kommen in Frage: Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Sofern man Alkali- oder Erdalkalicarbonate als Basen verwendet, kommen als Lösungsmittel auch aliphatische Ketone, wie Aceton, in Betracht.

Wird die Reaktion in aprotischen organischen Lösungsmitteln, wie z.B. in Benzol oder einem anderen aromatischen Kohlenwasserstoff, in Tetrahydrofuran oder einem anderen offenkettigen oder cyclischen Äther durchgeführt, so kann man als Basen auch Alkalimetallhydride oder Erdalkalimetallhydride, z.B. Natriumhydrid, verwenden. Dabei erfolgt die Zugabe des Alkylhalogenids jedoch erst, wenn sich das Alkalimetallhydrid bzw. Erdalkalimetallhydrid vollständig mit der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt hat.

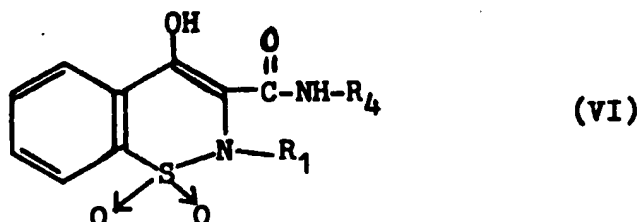
Die Reaktionstemperatur beträgt 0 bis 80°C.

009825/0284

- 11 -

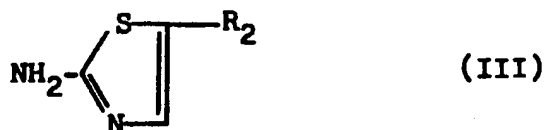
2756113

3. Sämtliche Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch Umsetzung von 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel VI,



in der

R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkylrest mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Nitro-, Alkoxy- oder Alkylgruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet und in der R_1 wie eingangs definiert ist, mit einem aromatischen Amin der allgemeinen Formel III,



in der

R_2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, erhalten.

Die Reaktion der Carboxamide der allgemeinen Formel VI mit den aromatischen Aminen der allgemeinen Formel III erfolgt in geeigneten, indifferenten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Xylol oder o-Dichlorbenzol, in Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder in Hexamethylphosphorsäuretriamid, in Äthern, wie Dimethoxyäthan, Diäthylenglykoldimethyläther oder Diphenyläther, oder auch direkt im überschüssigen Amin. Man arbeitet bei Temperaturen zwischen 80 und 200°C. Vorzugsweise setzt man in Xylol bei Siedetemperatur um, fügt katalytische Mengen von p-Toluolsulfonsäure zu und

909825/0284

- 12 -

2756113

setzt das aromatische Amin im Überschuß ein. Das Produkt kristallisiert entweder direkt aus dem Reaktionsgemisch aus oder es wird durch Abdampfen des Lösungsmittels erhalten. Es kann aber auch bei Verwendung eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels durch Zugabe von Wasser ausgefällt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls nach an sich bekannten Methoden in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen übergeführt werden. Als Basen kommen beispielsweise in Betracht: Alkalialkoholate, Alkalihydroxide, Erdalkalihydroxide, Trialkylammoniumhydroxide, Alkylamine.

Die als Ausgangsverbindungen dienenden Ester der allgemeinen Formel II sind allgemein bekannt und können zum Beispiel nach der deutschen Offenlegungsschrift 1 943 265 (vgl. auch US-Patentschrift 3 591 584) hergestellt werden; so geht man beispielsweise von den bekannten 3-Oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-essigsäureester-1,1-dioxiden (Chem. Berichte 30, 1267 [1897]) aus und gibt zu diesen ein Alkalimetallalkoholat, beispielsweise Natriumäthanolat, in einem organischen polaren Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid. Es setzt dabei eine Umlagerungsreaktion ein, wobei nach dem Ansäuern der entsprechende Ester der Formel II erhalten wird, in der R_1 Wasserstoff bedeutet. Will man in 2-Stellung dieses Esters die anderen für R_1 oben erwähnten Gruppen einführen, so geschieht dies am vorteilhaftesten mittels eines Alkylhalogenids, vorzugsweise mit Hilfe eines Alkyljodids; die Alkylierung erfolgt in Gegenwart einer Base.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind ebenfalls literaturbekannt (vgl. H. Erlenmeyer, Z. Herzfeld und B. Prijs, Helv. chim. Acta 38, 1291 [1955] oder K.D. Kulkarni und M.V. Shirsat, J. Sci. and Ind. Research (India), 18B, 411 [1959]; C.A. 54, 14230 d [1960]).

809825/0284

- 13 -

2756113

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV stellt man aus 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel II, in der R_1 Wasserstoff bedeutet, durch Umsetzung mit aromatischen Aminen der allgemeinen Formel III in geeigneten indifferenten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 60 bis 200°C her.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI sind literaturbekannt; sie lassen sich z.B. gemäß den Angaben der deutschen Offenlegungsschrift 1 943 265 (vgl. auch U.S.-Patentschrift Nr. 3 591 584) aus den 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel II durch Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel NH_2-R_4 , in der R_4 wie oben definiert ist, in einem indifferenten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 60 und 200°C und unter ständigem Entfernen des dabei freiwerdenden Alkohols durch azeotrope Destillation, herstellen.

Wie eingangs erwähnt, besitzen die 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Diese Verbindungen wirken stark entzündungshemmend, mildern den Entzündungsschmerz und sind für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen besonders geeignet.

Es wurde beispielsweise die Substanz

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid	= A
vergleichend mit dem bekannten	
N-(2-Thiazolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Sudoxicam)	= B

und

909825/0284

- 14 -

2756113

N-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-4-hydroxy-2-methyl-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid = C

an der Ratte nach oraler Gabe auf ihre antiphlogistische Wirkung mit Hilfe des Kaolinödemtestes, auf ihre Wirkung gegen den Entzündungsschmerz in der Versuchsanordnung nach Randall-Selitto sowie auf ihre ulcerogene Wirkung am Magen untersucht.

Die Prüfung auf die Wirkung gegenüber dem Kaolinödem der Rattenhinterpfote wurde an männlichen Chbb:Thom-Ratten in einem Gewicht zwischen 125 und 150 g durchgeführt. Der Provokation des Kaolinödems diene entsprechend den Angaben von Hillebrecht (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 /19547) eine subplantare Injektion von 0,05 ml einer 10%igen Suspension von Kaolin in 0,85%iger Kochsalzlösung in eine Hinterpfote. Die zweite Hinterpfote erhielt das gleiche Volumen 0,85%iger Kochsalzlösung subplantar. Die Messung der Pfotendicke erfolgte entsprechend den Angaben von Doepfner und Cerletti (Int. Arch. Allergy appl. Immunol. 12, 89 /19587) über die Bestimmung des maximalen sagittalen Durchmessers mit Hilfe einer Meßuhr mit konstantem Auflagedruck vor und 5 Stunden nach Ödemauslösung.

Die Prüfsubstanzen wurden 30 Minuten vor der Ödemauslösung als Verreibung in 1%iger Tylose (1 ml/100mg Tier) per Schlundsonde verabfolgt.

Von dem Durchmesser der mit Kaolin behandelten Pfote wurde der zu Versuchsbeginn gemessene Pfotendurchmesser sowie die an der Nachbarpfote abzulesende durch die Injektion bedingte Durchmesserzunahme abgezogen und die Differenz als echter Schwellungswert weiterverrechnet.

Die ED₃₅ für das Kaolinödem wurde nach linearer Regressionsanalyse mit den Vertrauensgrenzen nach Fieller (Quart. J. Pharm. Pharmacol.

809825/0284

- 15 -

2756113

17, 117 (1944) als die Dosis berechnet, die zu einer Reduktion der Pfotenschwellung um 35 % gegenüber der bei den Kontrolltieren beobachteten führte.

Die Prüfung der Ulcerogenität am Rattenmagen erfolgte an männlichen und weiblichen (1:1) Chbb: Thom-Ratten in einem Gewicht zwischen 130 und 150 g zu Versuchsbeginn. Die Prüfsubstanzen wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich als Verreibung in 1%iger Tylose (1 ml/100 g Tier) per Schlundsonde verabfolgt.

4 Stunden nach der letzten Applikation (d.h. am 3. Tag) wurden die Tiere durch eine Überdosis Äther getötet. Die Mägen wurden präpariert, entlang der großen Kurvatur aufgeschnitten und zur makroskopischen Beurteilung unter fließendem Wasser abgespült. Aus dem Prozentsatz der Tiere, die nach den verschiedenen Dosen mindestens ein Magenulkus bzw. eine hämorrhagische Erosion aufwiesen, wurde nach Litchfield und Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 (1949)) die ED_{50} als die Dosis berechnet, die bei 50 % der Tiere ulcerogen wirkte.

Die Prüfung der Wirkung gegenüber dem Entzündungsschmerz erfolgte mit der Methode nach Randall und Selitto (Arch. int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)) an männlichen 100-130 g schweren Chbb: Thom-Ratten. Die Prüfsubstanzen wurden 90 min. nach Auslösung des Hefeödems per Schlundsonde beigebracht. Weitere 90 min. danach wurde bei mit Prüfsubstanz behandelten Tieren und den nur mit dem Vehikel Methylzellulose behandelten Kontrolltieren die Schmerzschwelle bestimmt und nach linearer Regressionsanalyse eine ED_{50} mit den Vertrauensgrenzen nach Fieller als die Dosis berechnet, die eine Anhebung der Schmerzschwelle um 50 % bewirkte.

Die bei diesen Prüfungen erzielten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

809825/0284

- 16 -

2756113

Die Substanz A zeichnet sich bei der pharmakologischen Prüfung an der Ratte gegenüber der Substanz B durch eine gesteigerte Wirkung gegenüber dem Entzündungsschmerz und eine bessere Verträglichkeit (geringere Ulcerogenität am Magen) bei einer gleichguten antiexsudativen Wirkung aus.

Der Substanz C ist die Substanz A durch eine mehrfach stärkere antiphlogistische und analgetische Wirkung überlegen.

809825/0284

Pharmakologische Effekte an der Ratte

Substanz	Kaolinödem ED ₃₅ mg/kg	Randall-Selitto ED ₃₅ mg/kg	Ulcerogenität am Magen ED ₅₀ mg/kg
A	5,3	5,6	1,96
Vergleichssubstanzen			
B	5,2	9,2	0,95
C	18,4	46,0	1,32

2756113

- 18 -

2756113

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

26,9 g (0,1 Mol) 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 12,5 g (0,11 Mol) 2-Amino-5-methyl-thiazol wurden in 4 l Xylol 24 Stunden am Rückfluß in einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Das dabei entstehende Methanol wurde mit 4-Å-Molekularsieb, das sich in einem Soxhlet-Aufsatz befand, entfernt. Die heiße Reaktionslösung wurde filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierte beim Abkühlen und Stehen über Nacht das Rohprodukt (32,0 g, 91 % der Theorie) aus. Nach Umkristallisation aus Äthylenchlorid wurden 26,0 g (74 % der Theorie) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid erhalten; F.: 254°C (Zersetzung);

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 8,2 - 7,8 (m, 4, 5-H bis 8-H);

7,36 (d, 1, J = 0,75 Hz, 4'-H); 2,90 (s, 3, N-CH₃);

2,36 (d, 3, J = 0,75 Hz, 5'-CH₃) und 2 austauschbare Protonen.

C₁₄H₁₃N₃O₄S₂ (351,40)

Ber.: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Gef.: 47,65 3,72 11,72 18,40

Beispiel 2

Natriumsalz des 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxids

Zu einer Lösung von 1,1 g (20 mmol) Natriummethylat in 200 ml Methanol wurden 7,0 g (20 mmol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid gegeben.

009825/0284

- 19 -

2756113

Es wurde erwärmt und die entstandene gelbe Lösung filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde mit Aceton und Äther versetzt, abfiltriert und ergab 7,25 g (97,5 % der Theorie) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-natriumsalz; F.: 214°C (Zersetzung).

Beispiel 3

4-Hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Hergestellt aus 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäuremethylester und 2-Amino-5-methyl-thiazol analog dem Beispiel 1. Das Rohprodukt (65 % der Theorie) wurde durch Säulenchromatographie (Merck-Kieselgel 60, Korngröße: 0,2 - 0,5 mm) unter Verwendung von Chloroform/Äthanol (97:3) als Elutionsmittel gereinigt und ergab 4-Hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in einer Ausbeute von 31 % der Theorie; F.: 233°C (Zersetzung) aus Äthylenchlorid.

Beispiel 4

2-Äthyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Hergestellt aus 2-Äthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 2-Amino-5-methyl-thiazol analog dem Beispiel 1 in einer Ausbeute von 82 % der Theorie; F.: 247°C (Zersetzung) aus Xylol.

909825/0284

- 20 -

2756113

 $C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,43)

Ber.:	C	49,30	H	4,14	N	11,50	S	17,55
Gef.:		49,25		4,07		11,40		17,72

Beispiel 5

N-(5-Äthyl-2-thiazolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Hergestellt aus 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 5-Äthyl-2-amino-thiazol analog dem Beispiel 1 in einer Ausbeute von 67 % der Theorie;
F.: 260°C (Zersetzung) aus Xylol.

 $C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,43)

Ber.:	C	49,30	H	4,14	N	11,50	S	17,55
Gef.:		49,20		4,19		11,30		17,63

Beispiel 6

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-n-propyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Hergestellt aus 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 2-Amino-5-n-propyl-thiazol in Toluol analog dem Beispiel 1 in einer Ausbeute von 48 % der Theorie; F.: 210°C (Zersetzung) aus Dioxan/Petroläther.

 $C_{16}H_{17}N_3O_4S_2$ (379,46)

Ber.:	C	50,64	H	4,52	N	11,07	S	16,90
Gef.:		50,90		4,64		10,97		17,00

999825/0284

- 21 -

2756113

Beispiel 74-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Hergestellt aus 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäureäthylester-1,1-dioxid und 2-Amino-5-methyl-thiazol analog dem Beispiel 1 in einer Ausbeute von 76 % der Theorie, P.: 254°C (Zersetzung) aus Äthylenchlorid.

Beispiel 82-Äthyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zu einer Lösung von 0,7 g (2 mmol) 4-Hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 30 ml Methanol und 2,0 ml 1 N Natronlauge wurden 0,94 g (6 mmol) Äthyljodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach neutralisiert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Merck-Kieselgel 60, Korngröße 0,2 - 0,5 mm; Elutionsmittel: Chloroform/Äthanol 95:5) gereinigt und ergab nach Umkristallisation aus Xylol 0,35 mg (48 % der Theorie) 2-Äthyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid; P.: 247°C (Zers.) aus Xylol.

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,43)

Ber.:	C	49,30	H	4,14	N	11,50	S	17,55
Gef.:		49,20		4,24		11,60		17,42

909825/0284

- 22 -

2756113

Beispiel 94-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Hergestellt aus 4-Hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und Methyljodid analog Beispiel 8 in einer Ausbeute von 40 % der Theorie;
F.: 254°C (Zersetzung) aus Äthylenchlorid.

Beispiel 104-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

1,0 g (3 mmol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-phenyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid wurden mit 1,15 g (10 mmol) 2-Amino-5-methyl-thiazol und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure in 250 ml Xylol 72 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 2N Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde säulenchromatographisch (Merck-Kieselgel 60; Korngröße: 0,2 - 0,5 mm; Elutionsmittel: Chloroform/Äthanol, 95:5) gereinigt und ergab 0,25 g (24 % der Theorie) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid; Schmelzpunkt: 254°C (Zersetzung) aus Äthylenchlorid.

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Ber.:	C	47,85	H	3,73	N	11,96	S	18,21
Gef.:		47,70		3,78		11,86		18,01

999825/0284

- 23 -

2756113

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt bei Erwachsenen 2 bis 100 mg, vorzugsweise 5 bis 25 mg, die Tagesdosis 5 bis 200 mg, vorzugsweise 10 bis 50 mg.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungsformen:

Beispiel I

Tabletten mit 10 mg 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält

Wirksubstanz	10,0 mg
Maisstärke	112,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	175,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Maisstärke wird mit einer 14%igen Lösung des Polyvinylpyrrolidons in Wasser durch ein Sieb mit 1,5 mm Maschenweite granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

999825/0284

- 24 -

2756113

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

Beispiel II

Dragées mit 10 mg 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	10,0 mg
Maisstärke	260,0 mg
Gelatine	8,0 mg
Talk	18,0 mg
Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Maisstärke wird mit einer 10%igen wässrigen Gelatine-Mischung durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Talk und Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 300,0 mg

Stempel: 10 mm, gewölbt

Die Dragéekerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.
Dragéegewicht: 580 mg.

999825/0284

- 25 -

2756113

Beispiel III

Gelatine-Kapseln mit 5 mg 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zusammensetzung**1 Gelatine-Kapsel enthält:**

Wirksubstanz	5,0 mg
Maisstärke	385,0 mg
Aerosil	6,0 mg
Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	400,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Substanzen werden intensiv gemischt und in Gelatine-Kapseln Größe 1 abgefüllt.

Kapselinhalt: 400 mg

Beispiel IV

Suppositorien mit 25 mg 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zusammensetzung:**1 Zäpfchen enthält:**

Wirksubstanz	25,0 mg
Suppositorienmasse (z.B. Witepsol W 45)	<u>1725,0 mg</u>
	1750,0 mg

999825/0284

- 26 -

2756113

Herstellungsverfahren:

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingerührt. Die Masse wird bei 38°C in leicht vorgekühlte Formen gegossen.

Zäpfchengewicht: 1,75 g

Beispiel V

Suspension mit 25 mg 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	0,5 g
Diocetylatriumsulfosuccinat (DONSS)	0,02 g
Benzoessäure	0,1 g
Natriumcyclamat	0,2 g
Aerosil	1,0 g
Polyvinylpyrrolidon	0,1 g
Glycerin	25,0 g
Grapefruit-Aroma	0,1 g
Dest. Wasser	ad 100,0 ml

Herstellungsverfahren:

In dem auf 70°C erwärmtem Wasser werden nacheinander DONSS, Benzoessäure, Natriumcyclamat und Polyvinylpyrrolidon gelöst. Man gibt Glycerin und Aerosil dazu, kühlt auf Raumtemperatur ab und suspendiert mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators die feinpulverisierte Wirksubstanz. Anschließend wird aromatisiert und mit Wasser auf das gegebenen Volumen aufgefüllt. 5ml Suspension enthalten 25 mg Wirksubstanz.

909825/0284